·论 著·

人工肝治疗肝内胆汁淤积性肝病的临床观察

王 鑫，彭俊侠，杨佳月，徐会彰，储雪琴，苏 倩*
（安徽医科大学第一附属医院感染病科，安徽 合肥 230022）

［摘要］ **目的** 明确人工肝治疗肝内胆汁淤积性肝病（cholestatic liver disease，CLD）患者的临床疗效和不良反应。**方法** 回顾性收集2023年5月—2024年12月在安徽医科大学第一附属医院感染病科诊断为肝内CLD且总胆红素＞5倍正常值上限（upper limit of normal value，ULN）的患者158例，按照治疗方法分为内科治疗组（对照组）114例，人工肝联合内科治疗组（观察组）44例，共随访12个月，评估疗效和安全性。**结果** 分组变量对Δ总胆红素（total bilirubin，TBil）效应差异有统计学意义（B=3.661，95%*CI*：0.906～6.415，t=-2.627，P=0.010），提示人工肝治疗可使TBil平均多下降3.661 mg/L。将TBil、总胆汁酸（total bile acid，TBA）、INR、AST共4个指标认定为倾向得分匹配法（propensity score matching，PSM）的预测变量，匹配后，2组均有35例患者纳入研究。匹配后2组365 d的生存率分别为74.29%（26/35）和85.71%（30/35），经Log-rank检验，差异无统计学意义（χ^2=1.551，P=0.213）。Cox回归分析结果表明，乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）感染、血小板（platelet，PLT）、丙氨酸转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）是患者生存的保护因素，TBil、天冬氨酸转氨酶（aspartate aminotransferase，AST）、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）升高是患者生存的危险因素。**结论** 人工肝治疗肝内CLD短期疗效确切，未观察到能显著改善患者365 d生存率，远期预后获益尚需进一步验证。

［关键词］ 胆汁淤积，肝内；人工肝；疗效；安全性 doi：10.3969/j.issn.1007-3205.2026.09.012
［中图分类号］ R657.43 ［文献标志码］ A ［文章编号］ 1007-3205（2026）09-1085-07

Clinical observation of artificial liver in the treatment of intrahepatic cholestatic liver disease

WANG Xin, PENG Jun-xia, YANG Jia-yue, XU Hui-zhang, CHU Xue-qin, SU Qian*
(*Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Anhui Province, Hefei* 230022, *China*)

［**Abstract**］ **Objective** To determine the clinical efficacy and adverse reactions of artificial liver in the treatment of patients with intrahepatic cholestatic liver disease (CLD). **Methods** We retrospectively enrolled 158 patients diagnosed with intrahepatic CLD and total bilirubin ＞ 5 times the upper limit of normal (ULN) in the Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, from May 2023 to December 2024. The patients were divided according to treatment modality into an internal medical therapy group (control group) comprising 114 patients and an artificial liver combined with internal medical therapy group (observation group) comprising 44 patients. All patients were followed up for 12 months to evaluate efficacy and safety. **Results** The grouping variable showed a statistically significant difference in the effect on Δ total bilirubin (TBil) (B=3.661, 95%*CI*: 0.906—6.415, t=-2.627, P=0.010), indicating that artificial liver therapy can reduce TBil by an average of 3.661 mg/L. Four indicators, including TBil, total bile acids (TBA), INR and AST, were identified as predictors of propensity score matching (PSM), and 35 patients in both groups were included in the study after matching. The 365-day survival rates of the two groups were 74.29% (26/35) and 85.71% (30/35), respectively, and there was no significant difference by Log-rank test (χ^2=1.551, P=0.213). The results of Cox regression analysis showed that hepatitis B virus (HBV) infection, platelet (PLT) and alanine aminotransferase (ALT) were protective factors for survival, while elevated TBil, aspartate aminotransferase (AST) and alkaline phosphatase (ALP) were risk factors

［收稿日期］2026－02－12
［基金项目］北京肝胆相照公益基金会人工肝专项（iGandanF-1082022-RGG026；iGandanF-1082025-RGG003）
［作者简介］王鑫（2001－），男，安徽马鞍山人，安徽医科大学第一附属医院医学硕士研究生，从事感染病诊治研究。
*通信作者。E-mail：suqian@ahmu.edu.cn

for survival. **Conclusion** Artificial liver therapy demonstrates definitive short-term efficacy in the treatment of intrahepatic CLD; however, no significant improvement in the 365-day survival rate has been observed, and its long-term prognostic benefits require further validation.

[**Key words**] cholestasis, intrahepatic; artificial liver; efficacy; safety

胆汁淤积性肝病（cholestatic liver disease，CLD）是一种由多种病因导致胆汁生成、分泌或排泄障碍引发的临床综合征，以胆汁酸及毒性代谢物肝内蓄积为核心特征，其临床表现为黄疸、乏力、瘙痒等，多数患者碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）和γ-谷氨酰转移酶（glutamyltranspeptidase，GGT）升高[1]。尽管该病可能进展缓慢，仅有轻度肝功能障碍，但也可能进展为肝硬化或肝衰竭，需要进行肝移植[2-4]，严重威胁患者生命健康。目前，CLD的治疗原则包含去除病因和缓解胆汁淤积，常用药物包括熊去氧胆酸（ursodeoxycholic acid，UDCA）、S-腺苷蛋氨酸、消胆胺、贝特类药物和奥贝胆酸等[5]，但对于总胆红素（total bilirubin，TBil）≥5倍正常值上限（upper limit of normal value，ULN）的肝内CLD患者总有效率有限。人工肝血液净化系统（artificial liver blood purification system，ALBPS），简称人工肝，可直接清除胆汁酸及炎症因子，为肝脏修复争取时间。本研究通过观察内科治疗和人工肝联合内科治疗肝内CLD患者的疗效与安全性，旨在优化CLD治疗策略。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取2023年5月—2024年12月安徽医科大学第一附属医院收治的肝内CLD住院患者158例作为研究对象，按照治疗方法分为内科治疗组（对照组）114例，其中男性74例，女性40例，年龄（57.46±12.83）岁；人工肝联合内科治疗组（观察组）44例，男性29例，女性15例，年龄（56.66±13.83）岁，共随访12个月。通过回顾性队列研究，对比2组短期疗效、长期预后（365 d生存率）及安全性。

本研究已通过安徽医科大学第一附属医院伦理委员会批准（批准文号：PJ2026-03-40）。

1.2　纳入标准　参照《胆汁淤积性肝病管理指南（2021）》[6]、《肝内胆汁淤积症诊治专家共识（2021年版）》[7]诊断标准，即ALP≥1.5×ULN，GGT≥3×ULN，且TBIL≥5×ULN；临床资料完整。

1.3　排除标准　合并恶性肿瘤、严重心肾功能不全；治疗前存在活动性感染（如肺炎、败血症等）；妊娠期/哺乳期女性；治疗期间使用糖皮质激素；随访时间＜365 d或主动退出随访。腹部超声/CT/磁共振排除肝外胆汁淤积。

1.4　研究方法　根据患者住院期间实际接受的治疗方案，分为内科治疗组（对照组）：仅接受常规内科治疗（熊去氧胆酸750～1 000 mg，口服，2～3次/d，腺苷蛋氨酸1.0～2.0 g，静脉滴注，1次/d）；人工肝联合内科治疗组（观察组）：在使用内科治疗的基础上，联合人工肝治疗，使用健帆智能多模式血液净化系统（DX-10），根据《人工肝血液净化系统治疗指南（2023版）》[8]人工肝治疗适应证、禁忌证及操作流程，选择人工肝血浆置换和/或双重血浆分子吸附系统（double plasma molecular adsorption system，DPMAS）治疗。人工肝治疗频次2～3 d/次，共2～5次，具体次数根据肝功能、止凝血功能等调整。

1.5　观察指标与检测方法　依托医院电子病历系统和实验室信息系统，分别采集患者入院时（治疗前）及出院前（治疗后）临床资料，并计算差值。分析引起CLD的病因，包括乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）感染、药物、酒精中毒、戊型肝炎病毒感染、自身免疫性肝病、脂肪肝等，记录治疗相关不良反应，通过电话或门诊随访出院后365 d的资料。因系回顾性研究，豁免知情同意，但所有患者临床资料均按《医学研究伦理审查指南》进行匿名化处理，保护隐私。

1.6　质量控制　资料提取：由2名研究者独立提取电子病历数据，交叉核对。为控制混杂因素对研究结果的干扰，本研究运用倾向得分匹配法（propensity score matching，PSM）使对照组与观察组的基线特征趋于一致，通过Cox回归模型分析影响患者365 d生存期的相关因素。

1.7　统计学方法　应用SPSS 27统计软件分析数据。正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$描述，比较采用独立样本t检验；非正态分布计量资料以M（QR）描述，比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料以例数（%）描述，比较采用χ^2检验或Fisher精确检验。采用多元线性回归分析比较治疗前后指标差别；采用Kaplan-Meier法绘制患者365 d生存曲

线并使用Log-rank检验进行比较；Cox回归分析采用逐步退出法。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结　果

2.1 基线特征 本研究总病例数209例，排除资料不全病例51例，共纳入CLD患者158例，对照组114例，观察组44例。2组TBil、总胆汁酸（total bile acid，TBA）、国际标准化比率（international normalized ratio，INR）、天冬氨酸转氨酶（aspartate aminotransferase，AST）差异有统计学意义（$P<0.05$）；性别、年龄、病因、外周血白细胞（white blood cells，WBC）计数、血小板（platelet，PLT）计数、丙氨酸转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）、白蛋白（albumin，ALB）、ALP、GGT、血清肌酐（serum creatinine，Scr）比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表1。

表1　158例患者基线特征

Table 1　Baseline characteristics of 158 patients

组别	例数	男性（例数，%）	年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	病因*（例数，%）		WBC[$M(QR)$，$\times10^9$/L]	PLT[$M(QR)$，$\times10^9$/L]
				HBV感染	非HBV感染		
对照组	114	74(64.91)	57.46±12.83	53(46.49)	61(53.51)	6.45(3.76)	177.36(120.00)
观察组	44	29(65.91)	53.66±13.83	20(45.45)	24(54.55)	6.05(4.53)	185.00(146.00)
$\chi^2/t/Z$值		0.014	1.632	0.014		0.017	0.147
P值		0.906	0.105	0.907		0.986	0.883

组别	例数	TBil [$M(QR)$，mg/L]	TBA [$M(QR)$，μmol/L]	ALT [$M(QR)$，U/L]	AST [$M(QR)$，U/L]	ALB [$M(QR)$，g/L]
对照组	114	108.8(59.8)	153.05(141.23)	159.50(468.05)	163.60(333.75)	33.75(8.82)
观察组	44	179.8(119.1)	198.45(182.43)	337.05(663.85)	267.15(585.10)	32.85(9.15)
$\chi^2/t/Z$值		5.423	3.790	1.449	2.230	0.506
P值		<0.001	<0.001	0.147	0.026	0.613

组别	例数	ALP[$M(QR)$，U/L]	GGT[$M(QR)$，U/L]	INR[$M(QR)$]	Scr[$M(QR)$，μmol/L]
对照组	114	322.00(193.50)	353.50(340.00)	1.10(0.34)	57.00(25.05)
观察组	44	267.40(164.25)	349.00(363.50)	1.27(0.55)	52.50(26.73)
$\chi^2/t/Z$值		1.503	0.103	2.407	0.260
P值		0.133	0.918	0.016	0.795

*非HBV感染因素包括：药物、酒精中毒、戊型肝炎病毒感染、自身免疫性肝病、脂肪肝、病因未明等

2.2 短期疗效 为校正两组患者治疗前TBil、TBA、INR、AST的基线差异，采用多元线性回归分析评估人工肝治疗的独立疗效。以ΔTBil（治疗后TBil-治疗前TBil）为因变量，以分组（对照组=0，观察组=1）、性别、年龄、住院时间、治疗前WBC、治疗前PLT、治疗前TBA、治疗前ALT、治疗前AST、治疗前ALB、治疗前ALP、治疗前GGT、治疗前INR、治疗前CRE为自变量，采用Enter法强制纳入模型。赋值情况见表2。多元线性回归分析结果如表2所示。模型拟合良好（R=0.525，R^2=0.275，调整R^2=0.204），其中F统计量为3.880，$P<0.001$，因此所拟合的多重线性回归方程具有统计学意义。且各自变量方差膨胀因子（variance inflation factor，VIF）均<10，无显著多重共线性。分组变量对ΔTBil的效应差异有统计学意义（回归系数=3.661，95%*CI*：0.906～6.415，t=-2.627，$P<0.05$），提示人工

表2　多元线性回归分析赋值情况

Table 2　Assignment situation of multiple linear regression analysis

变量类别	变量名	变量赋值
自变量	组别	对照组=0，观察组=1
	性别	女性=0，男性=1
	年龄	连续变量
	治疗前WBC	连续变量
	治疗前PLT	连续变量
	住院时间	连续变量
	治疗前TBA	连续变量
	治疗前ALT	连续变量
	治疗前AST	连续变量
	治疗前ALB	连续变量
	治疗前ALP	连续变量
	治疗前INR	连续变量
	治疗前CRE	连续变量
因变量	ΔTBil	治疗后TBil-治疗前TBil

肝治疗可使TBil平均多下降3.661 mg/L。其余协变量中，治疗前AST有显著影响（$P<0.05$），而治疗前TBA、INR无显著影响（均$P>0.05$）。见表3。

表3　治疗前后2组指标下降程度比较

Table 3　Comparison of the degree of decrease in indicators before and after treatment in the two groups

变量	回归系数	标准回归系数	回归系数标准误	t值	P值	容差	VIF
常量	4.129	—	5.365	0.770	0.443	—	—
组别	3.661	0.212	1.394	2.627	0.010	0.782	1.279
性别	−1.228	−0.075	1.283	−0.957	0.340	0.817	1.225
年龄	−0.041	−0.070	0.048	−0.859	0.392	0.764	1.309
住院时间	0.022	0.041	0.042	0.535	0.593	0.851	1.175
治疗前WBC	−0.239	−0.123	0.154	−1.549	0.124	0.798	1.253
治疗前PLT	0.024	0.286	0.007	3.677	<0.001	0.840	1.190
治疗前TBA	0.002	0.031	0.005	0.391	0.696	0.799	1.251
治疗前ALT	0.003	0.330	0.002	2.020	0.045	0.190	5.263
治疗前AST	−0.005	−0.402	0.002	−2.531	0.012	0.201	4.984
治疗前ALB	0.009	0.007	0.108	0.083	0.934	0.760	1.315
治疗前ALP	−0.007	−0.218	0.003	−2.472	0.015	0.653	1.531
治疗前GGT	0.000	−0.013	0.002	−0.145	0.885	0.673	1.485
治疗前INR	−0.544	−0.083	0.491	−1.107	0.270	0.899	1.112
治疗前CRE	0.039	0.206	0.015	2.565	0.011	0.787	1.271

2.3　2组治疗期间安全性　治疗组出现不良反应5例次，分别为过敏反应3例，低血压1例，泌尿道感染1例。观察组出现不良反应13例次，人工肝治疗相关不良反应11例（过敏反应6例，低血压2例，穿刺部位出血3例），继发肺部感染2例，经抗感染治疗后痊愈，穿刺部位出血3例，经局部压迫止血后好转。

2.4　2种治疗方法对患者365 d生存率和死亡患者生存期的影响　通过单因素分析，2组TBil、TBA、INR、AST差异有统计学意义（$P<0.05$），将以上4个指标认定为本次PSM的预测变量。经PSM完成匹配后，2组匹配成功数均为35例，2组基线特征差异均无统计学意义（$P>0.05$）。见表4。匹配后2组365 d的生存率分别为74.29%（26/35）和85.71%（30/35），经Log-rank检验，差异无统计学意义（$\chi^2=1.551$，$P=0.213$）。见图1。

表4　对照组和观察组在匹配后的基线特征

Table 4　Baseline characteristics of the control group and the observation group after matching

（n=35）

组别	性别（例数，%）		年龄[$M(QR)$，岁]	病因（例数，%）		WBC[$M(QR)$，×10⁹/L]	PLT[$M(QR)$，×10⁹/L]
	男性	女性		HBV感染	非HBV感染		
对照组	20(57.14)	15(42.86)	58.00(17.00)	15(42.86)	20(57.14)	6.99(4.73)	157.00(158)
观察组	20(57.14)	15(42.86)	56.00(20.00)	16(45.71)	19(54.29)	5.86(5.38)	180.00(131)
χ^2/Z值	0.000		1.258	0.058		0.511	0.517
P值	1.000		0.109	0.810		0.609	0.605

组别	TBil[$M(QR)$，mg/L]	TBA[$M(QR)$，μmol/L]	ALT[$M(QR)$，U/L]	AST[$M(QR)$，U/L]	ALB[$M(QR)$，g/L]
对照组	167.30(71.10)	202.60(139.30)	154.00(697.00)	194.00(497.00)	32.80(7.30)
观察组	153.50(70.40)	181.40(172.10)	410.00(874.00)	284.00(597.00)	33.50(9.60)
χ^2/Z值	0.253	0.311	1.298	1.310	0.153
P值	0.801	0.756	0.194	0.190	0.879

组别	ALP[$M(QR)$，U/L]	GGT[$M(QR)$，U/L]	INR[$M(QR)$]	Scr[$M(QR)$，μmol/L]
对照组	330.00(211.00)	283.00(236.00)	1.12(0.44)	58.00(30.30)
观察组	262.80(169.00)	349.00(350.00)	1.25(0.57)	53.00(27.90)
χ^2/Z值	1.897	0.675	0.423	0.028
P值	0.058	0.499	0.672	0.304

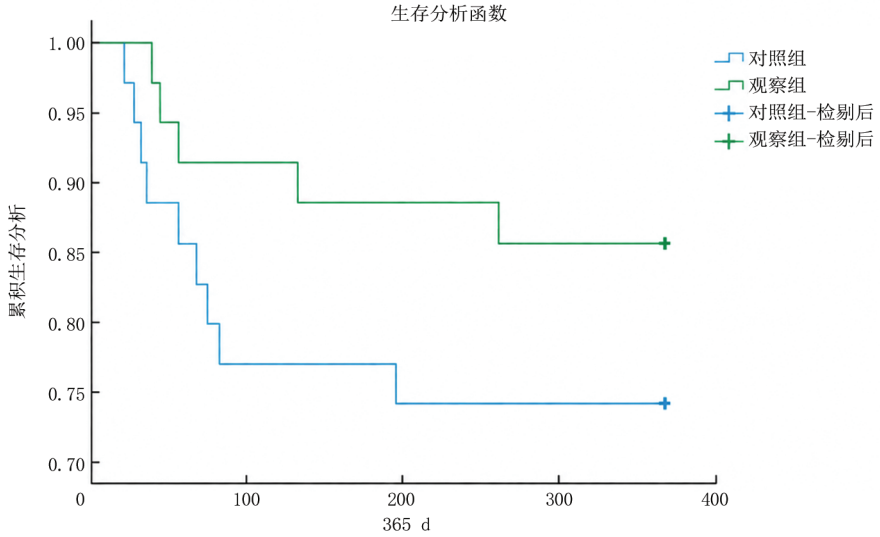


图1　对照组和观察组365 d生存曲线(KM法)

Figure 1　The 365-day survival curves (KM method) of the control group and the observation group

2.5　365 d生存期的影响因素分析　以匹配后70例患者性别、年龄、住院时间、是否HBV感染、是否行人工肝治疗、WBC、PLT、TBil、TBA、ALT、AST、ALB、ALP、GGT、INR、Scr等16个因素作为自变量，以365 d生存期作为时间变量，以死亡作为事件发生，进行Cox回归分析。16个因素在365 d死亡组和生存组中的具体情况如下：在70例研究对象中，365 d生存组为56例，死亡组为14例。生存组的中位年龄为[55.50（23.75）]岁，其中男性占69.64%，女性占30.36%；死亡组中位年龄为[59.50（17.75）]岁，男性占57.14%，女性占42.86%。生存组的中位住院时间为[55.50（15.75）]d，死亡组为[14.00（11.25）]d。在HBV感染方面，生存组有41.03%为感染者，死亡组有42.86%为感染者；在人工肝治疗方面，生存组有41.03%接受治疗，死亡组有35.71%接受治疗。实验室检查方面，生存组与死亡组的中位WBC分别为[6.34（5.08）]$\times10^9$/L和[6.57（5.55）]$\times10^9$/L；PLT分别为[195.50（163.25）]$\times10^9$/L和[100.50（75）]$\times10^9$/L，TBil分别为[153.8（69.8）]mg/L和[181.4（117.7）]mg/L，TBA分别为[194.84（155.06）]μmol/L和[211.27（122.48）]μmol/L，ALT分别为[287.50（918.4）]U/L和[144.30（316）]U/L，AST分别为[207.25（506.93）]U/L和[222.00（615.35）]U/L，ALB分别为[34.50（6.7）]g/L和[28.35（5.3）]g/L，ALP分别为[278.50（224.75）]U/L和[326.50（402.02）]U/L，GGT分别为[331.90（234.85）]U/L和[318.00（401.5）]U/L，INR分别为1.17（0.53）和1.27（0.46），Scr分别为[57.00（22.5）]μmol/L和[63.80（31.03）]μmol/L。以是否HBV感染、PLT、TBil、ALT、AST、ALP为自变量，以患者生存情况为因变量，进行Cox回归分析，变量赋值情况见表5。结果显示，是否HBV感染、PLT、TBil、ALT、AST、ALP等6个因素差异有统计学意义（$P<0.05$）；其中，HBV感染、PLT、ALT是患者生存的保护因素，TBil、AST、ALP升高是患者生存的危险因素。见表6。

表5　Cox回归分析赋值情况

Table 5　Coding of variables in Cox regression analysis

变量	变量赋值
是否HBV感染	无HBV感染=0，有HBV感染=1
PLT	连续变量
TBil	连续变量
ALT	连续变量
AST	连续变量
ALP	连续变量

3　讨　论

CLD是一组异质性疾病，其特征是胆汁形成或流动受损，导致胆盐积累和肝脏逐渐损伤[9]。根据其临床表现分为不同类型，如遗传障碍、胆道闭锁、机械或术后胆汁阻塞、药物性胆汁淤积、

表6　患者生存影响因素的Cox回归分析结果

Table 6　Results of Cox regression analysis of the factors affecting survival of patients

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2值	*P*值	HR值	95%*CI*
HBV感染	-3.566	1.294	7.590	0.006	0.028	0.002～0.357
PLT	-0.024	0.008	9.907	0.002	0.976	0.962～0.991
TBil	0.225	0.112	4.001	0.045	1.252	1.005～1.560
ALT	-0.005	0.002	6.270	0.012	0.995	0.991～0.999
AST	0.006	0.002	7.901	0.005	1.006	1.002～1.011
ALP	0.003	0.001	4.328	0.037	1.003	1.000～1.006

妊娠期肝内胆汁淤积症、原发性胆汁性胆管炎和原发性硬化性胆管炎等[4, 9]。大部分患者病情进展缓慢，但也有可能进展迅速。金萌等[10]发现降钙素原及活化部分凝血活酶时间进行性升高的重症CLD患儿可能会进展至急性肝衰竭。

CLD是一类无法通过药物进行治愈的肝胆疾病。El-Maadawy等[11]研究发现，CLD发病机制涉及Hippo/YAP信号通路的失调，从而引发致病性胆管反应、炎症和纤维化。尽管UDCA仍是首选疗法，但大多数患者对治疗反应不佳。鉴于引起CLD的病因很多，明确诊断与病因溯源是治疗的前提。诊断方面，除了临床常用的生化、自身抗体、影像学等检查外，基因检测显著提高了儿童CLD的病因诊断，特别适用于病因不明、表现不典型或治疗反应不充分的疾病[9]。虽然全外显子测序是“解读”未解释疾病和指导精准治疗的强大工具，但它还不能取代仔细的临床评估，并且在某些情况下，肝活检也是必要的[12]。因此，对于常规检查仍不能明确诊断的CLD患者，基因检测和肝活检是可选检查。治疗方面，针对慢性HBV感染的抗病毒治疗，酒精性胆汁淤积的戒酒治疗，自身免疫性肝炎使用免疫抑制剂治疗等病因治疗至关重要。本研究结果提示，HBV感染是影响患者生存的保护因素，其可能机制为：目前针对HBV感染已有确切有效的抗HBV药物，病因治疗的规范化实施对改善患者生存率具有重要作用。其次，人工肝治疗可作为CLD内科综合治疗的手段之一，但该治疗具有有创性、费用较高、存在不良反应等特点，临床多用于肝衰竭或重症胆汁淤积患者。本研究结果显示，针对TBiL≥5×ULN的CLD患者，治疗前后，人工肝联合内科治疗较单纯内科治疗在TBil下降方面有显著差异，可能机制在于：人工肝治疗可直接清除血液中蓄积的TBil，快速减轻肝细胞损伤，为肝脏修复争取时间；同时补充凝血因子，降低出血风险，安全性好[13]。这与首都医科大学附属北京儿童医院的研究结果[14]一致。经PSM处理后，发现2组365 d生存率并无差别，提示人工肝短期疗效确切，未观察到能显著改善患者365 d生存率，远期预后获益尚需进一步验证。由于本研究样本量小，未区分不同人工肝治疗模式效果的差异。但目前已有研究显示[14]，人工肝血浆吸附、联合治疗与血浆置换治疗儿童CLD时降低肝功能指标的效果相当。因此，对于TBil明显升高且常规药物应答不佳的患者，充分权衡利弊后可酌情应用人工肝。

尽管当前临床上已有多种方案用于CLD的治疗，但该病的有效治疗策略仍有待进一步探索与完善。在过去的20年中，研究者们对胆汁酸循环和信号传导分子基础的理解取得了进展，针对胆汁酸的疗法可以广泛归类为“胆汁酸转运调节剂”和“受体激动剂”[15]，但疗效不确切。目前已有多种治疗CLD的新方法，如通过抑制氧化应激、肝细胞凋亡和炎症，调节胆汁酸代谢、肝周纤维化等[16-17]。Hao等[17]研究发现，来自菊科植物云木香的木香烃内酯具有调节胆汁酸代谢、肝纤维化和炎症反应的药理作用。Mohamed等[18]发现，针对细胞特异性c-Jun氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinase，Jnk）的联合靶向治疗可能是一种治疗CLD的新分子策略。同时，在日常饮食中通过补充花生四烯酸来补充食物，也可能有效[19]。此外，肠道微生物群和炎症对CLD的影响不容忽视。高君等[20]研究发现，CLD患者的肠道微生物群表现为有益菌数量减少和有害菌数量增加。补充双歧杆菌可有效缓解患者肝脏损伤，改善肝功能[20-22]。褪黑素（melatonin，MT）通过重塑肠道微生物群和激活肠道法尼醇X受体/成纤维细胞生长因子15（farnesoid X receptor/fibroblast growth factor 15，FXR/FGF-15）轴介导的抑制肝脏胆酸合成以及促进胆酸排泄，从而改善CLD在小鼠中的状况[23]。中医学专家也发现应用肝络病理论、通络利胆汤、中西医结合治疗等可以改善部分低GGT型胆汁淤积患儿的症状，减缓肝纤维化进程，

疗效优于单纯西医治疗，且安全性良好，值得临床推广[24-26]。综上，Jnk靶向治疗、肠道微生物群、中西医联合治疗等有望成为CLD新型疗法。

本研究的局限性在于：单中心回顾性研究，样本量有限，可能存在选择偏倚，结果外推性需多中心研究验证；因样本量小，未区分不同病因及不同人工肝模式的疗效差异，也未探索糖皮质激素在CLD中的应用；缺乏生物标志物的动态监测，无法从分子层面进一步解释疗效机制。后续将进一步开展针对不同病因、不同人工肝治疗模式的大样本观察研究。

综上所述，对于存在高胆红素血症的肝内CLD患者，如内科治疗效果不佳，应及时联合人工肝治疗，安全性可控。目前多数肝内CLD仍缺乏理想的临床治愈手段，亟需探索并拓展更多有效的治疗手段应用于临床。

[参考文献]

[1] Yan SM, Yin XM. Gut microbiome in liver pathophysiology and cholestatic liver disease[J]. Liver Res, 2021, 5(3): 151-163.

[2] Hasegawa S, Yoneda M, Kurita Y, et al. Cholestatic liver disease: Current treatment strategies and new therapeutic agents[J]. Drugs, 2021, 81(10): 1181-1192.

[3] Wu HH, Chen CB, Ziani S, et al. Fibrotic events in the progression of cholestatic liver disease[J]. Cells, 2021, 10(5): 1107.

[4] Gijbels E, Pieters A, De Muynck K, et al. Rodent models of cholestatic liver disease: A practical guide for translational research[J]. Liver Int, 2021, 41(4): 656-682.

[5] 郭悦承，蔡晓波，陆伦根. 胆汁淤积性肝病的临床管理[J]. 临床肝胆病杂志，2025，41(7)：1246-1250.

[6] 中华医学会肝病学分会，陆伦根，蔡晓波，等. 胆汁淤积性肝病管理指南(2021)[J]. 临床肝胆病杂志，2022，38(1)：62-69.

[7] 国家感染性疾病临床医学研究中心，李兰娟，陈燕飞，等. 肝内胆汁淤积症诊治专家共识(2021年版)[J]. 中华肝脏病杂志，2022，30(2)：137-146.

[8] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组，中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝专家委员会，国家感染性疾病临床医学研究中心，等. 人工肝血液净化系统治疗指南(2023年版)[J]. 中华临床感染病杂志，2023，16(6)：401-411.

[9] Nasir AB, Alkhouri N, Gish R, et al. Advancing the diagnosis and management of genetic cholestatic liver disease in adults[J]. Dig Dis Sci, 2026, 71(3): 838-851

[10] 金萌，王美娟，刘文雯，等. 儿童胆汁淤积性肝病进展为急性肝衰竭的危险因素分析[J]. 中国医刊，2024，59(11)：1217-1221.

[11] El-Maadawy WH, Hafiz E, Mostafa A, et al. Forskolin alleviates cholestatic liver disease by inhibiting the Hippo/YAP-mediated ductular reaction and fibrosis progression[J]. Eur J Pharmacol, 2025, 1006: 178182.

[12] Yodoshi T. Whole-exome sequencing illuminates unexplained pediatric cholestatic liver disease[J]. World J Hepatol, 2026, 18(1): 115037.

[13] 兰玲鲜，苏春雄. 非生物型人工肝对肝衰竭患者临床效果及预后的影响[J]. 河北医药，2019，41(4)：601-603.

[14] 田娜，李婧，刘雪，等. 非生物型人工肝治疗儿童胆汁淤积性肝病的疗效分析[J]. 中华医学杂志，2025，105(21)：1741-1745.

[15] Trauner M, Karpen SJ, Dawson PA. Benefits and challenges to therapeutic targeting of bile acid circulation in cholestatic liver disease[J]. Hepatology, 2025, 82(4): 855-876.

[16] Kim JY, Choi YM, Leem J, et al. Heme oxygenase-1 induction by cobalt protoporphyrin ameliorates cholestatic liver disease in a xenobiotic-induced murine model[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(15): 8253.

[17] Hao J, Shen XY, Lu K, et al. Costunolide alleviated DDC induced ductular reaction and inflammatory response in murine model of cholestatic liver disease[J]. J Tradit Complement Med, 2023, 13(4): 345-357.

[18] Mohamed MR, Haybaeck J, Wu HH, et al. JNKs protect from cholestatic liver disease progression by modulating apelin signalling[J]. JHEP Rep, 2023, 5(11): 100854.

[19] Ma YL, Zou C, Yang YL, et al. Arachidonic acid enhances hepatocyte bile acid uptake and alleviates cholestatic liver disease by upregulating OATP1 expression[J]. Food Funct, 2024, 15(19): 9916-9927.

[20] 高君，杨仕钰. 胆汁酸的肝肠循环对胆汁淤积性肝病患者肠道微生物群的影响[J]. 医学理论与实践，2026，39(1)：117-120.

[21] 张亮凡，卢锦文，刘惠芸. 双歧杆菌三联活菌散治疗胆汁淤积性肝病的临床疗效及对患儿肠道菌群和肝功能的影响[J]. 当代医学，2024，30(9)：30-33.

[22] He SL, Li ZH, Li J, et al. The interaction between IL-17 and gut microbiota contributes to cholestatic liver disease in children[J]. Microbiology (Reading), 2025, 171(9): 1608.

[23] Liu XJ, Li JY, Shi MD, et al. Melatonin improves cholestatic liver disease via the gut-liver axis[J]. J Pineal Res, 2024, 76(1): e12929.

[24] 张晓辉，何强，张艳菊，等. 基于肝络病理论探讨中药干预低γ-GT型婴儿肝内胆汁淤积性肝病疗效特点及预后不良因素[J]. 中西医结合肝病杂志，2023，33(7)：582-587.

[25] 林筱萱，何强，张晓辉，等. 通络利胆汤治疗低γ-谷氨酰转肽酶型婴儿胆汁淤积性肝病肝络瘀滞、湿热内蕴证72例临床观察[J]. 中医杂志，2023，64(12)：1248-1254.

[26] 姚倩，颜媛，汤金雄. 胆汁淤积性肝病中西医结合治疗的效果评价[J]. 临床医学进展，2025，15(5)：1920-1926.

（本文编辑：王聪）